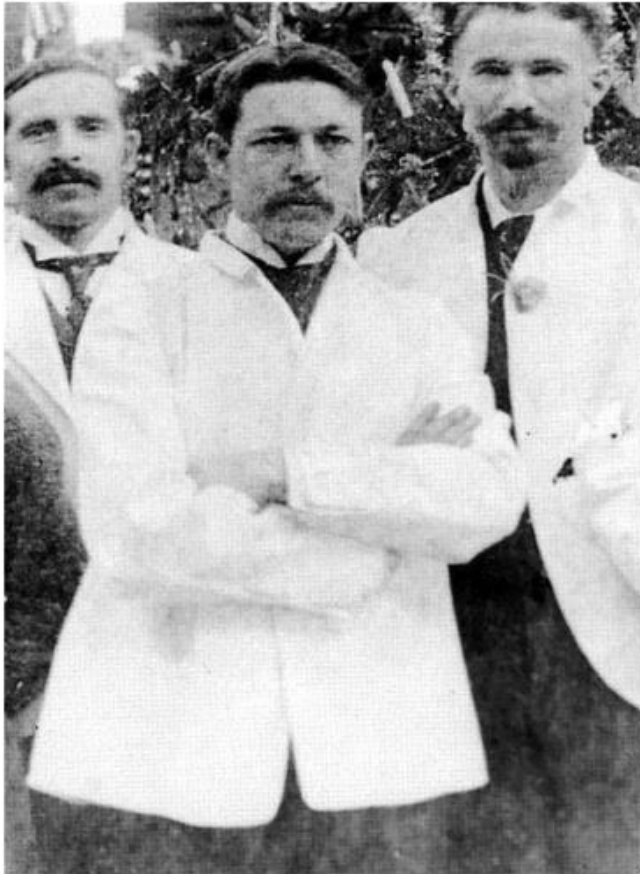


IMMUNTERAPI

Virkninger, Bivirkninger og Palliative aspekter

Jens Oluf Bruun Pedersen

Starten på immunterapi imod kræft



New York Times - July 29, 1908

ERYSIPELAS GERMS AS CURE FOR CANCER

Dr. Coley's Remedy of Mixed
Toxins Makes One Disease
Cast Out the Other.

MANY CASES CURED HERE

Physician Has Used the Cure for 15
Years and Treated 430 Cases—
Probably 150 Sure Cures.

Following news from St. Louis that
two men have been cured of cancer in
the City Hospital there by the use of
a fluid discovered by Dr. William B.
Coley of New York. It came out yester-

Infektion og kræft

Onkogene patogener

Visse mikroorganismer vides at være direkte eller indirekte onkogene ved at give værten kronisk infektion og inflammation, eller ved at inducere genetiske forandringer (helicobakter, HPV)

Onkolytiske patogener

Andre mikroorganismer kan udøve onkolyse, og således give anledning til svind af tumor og til at styrke den immunologiske reaktion mod tumor

Det er en gammel iagttagelse at en "god gammeldags" infektion kan få kræft til at forsvinde.

I dag er der stigende evidens for at dette er et faktum

Immunsystemet

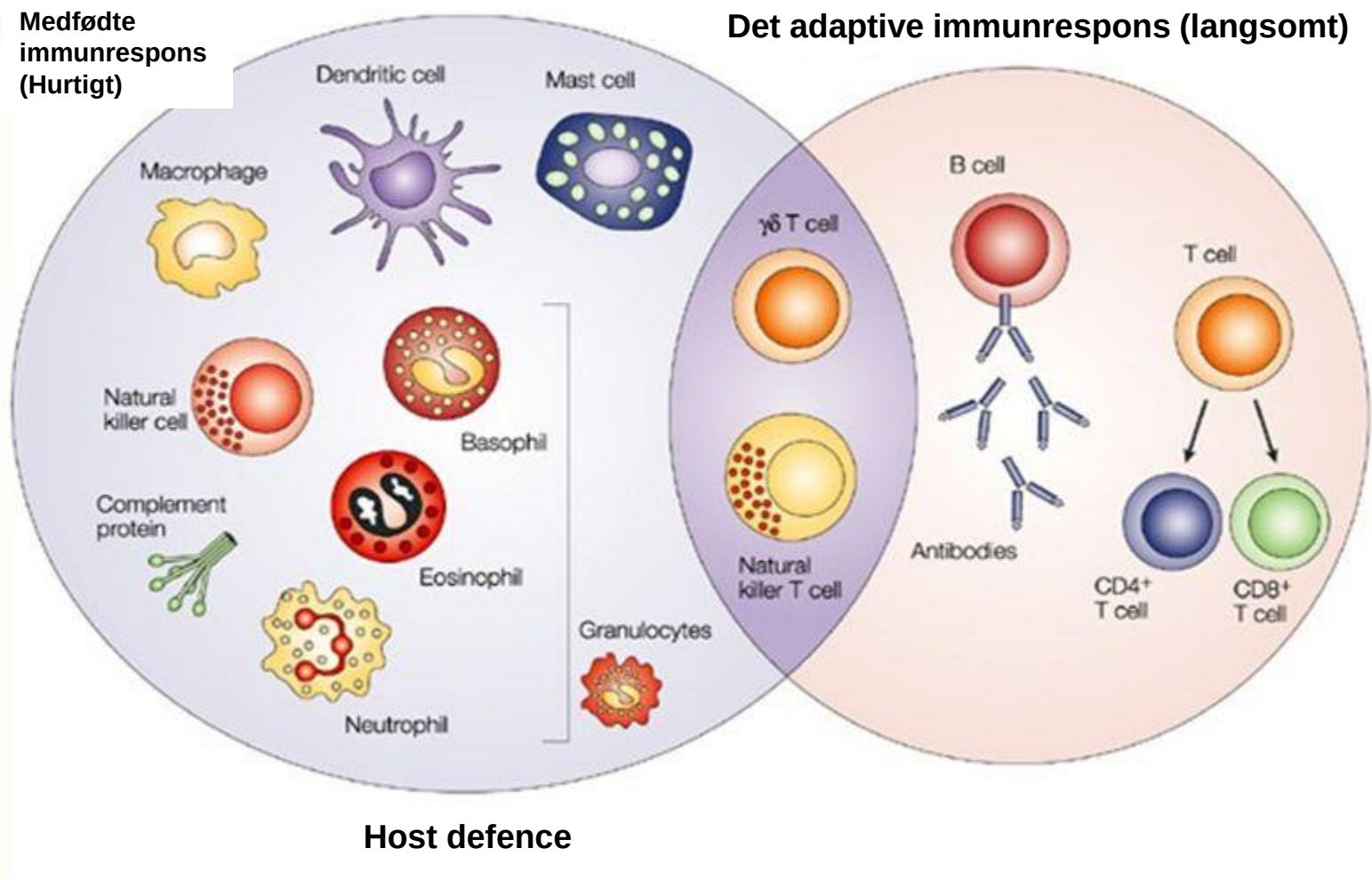
- **Host defence**
 - **NK Celler**
 - **Granulocytter**
 - Neutrofile
 - Basofile
 - Eosinofile
 - **Monocytter**
 - Makrofager
 - Dendritceller

- **Adaptive immunsystem**
 - **Lymfocytter**
 - **B-celler**
 - Plasmaceller
 - Hukommelsesceller
 - **T-celler**
 - CD4 – helperceller
 - CD8 – cytotoksiske celler
 - Natural killer T-celler
 - Gamma-delta T-celler

Oversigt over immunforsvaret

Medfødte
immunrespons
(Hurtigt)

Det adaptive immunrespons (langsomt)



Hovedtyper af cancer immunterapi

Allogen knoglemarvstransplantation

GVHD reaktion

Antistoffer

Rituximab (ADCC, target terapi)

Ipilimumab (CTLA4 – hæmmer)

Nivolumab (PD1 – hæmmer)

Pembrolizumab (PD1 – hæmmer)

Avelumab (PD-L1 – hæmmer)

Cytokiner

Interferon

Interleukin 2

Behandlende kræftvacciner

(ej HPV = forebyggende)

T-celleterapi (CAR-T, TIL)

T-CELLETERAPI STYRKER IMMUNFORSVARET MOD KRÆFT

T-celler er dræberceller i kroppens immunforsvar, som bekæmper sygdom. T-celleterapi går ud på styrke T-cellerne, så de kan overvinde kræft.

FØR T-CELLETERAPI

Kræftceller har en evne til at hæmme T-cellerne, så de ikke kan bekæmpe kræft

1.

T-celler skal hentes i patientens kræftvæv, derfor fjerner kirurgen en kræftsvulst fra patienten

2.

I laboratoriet udvindes T-cellerne fra kræftsvulsten

3.

T-cellerne dyrkes, så der bliver milliarder af friske og komplekse T-celler

4.

Imens får patienten kemoterapi. Den slår immunforsvaret ned, så de nye T-celler kan få frit spil til at arbejde

5.

T-cellerne føres tilbage i patienten via blodbanen. Derefter gives et stof, der holder T-cellerne aktive

EFTER T-CELLETERAPI

Milliarder af nye, friske T-celler har nu styrken til at bekæmpe kræftcellerne

Immun checkpoints

Immunoglobulin-superfamilien

CTLA4 (fra en. cytotoxic T lymphocyte associated protein 4) eller
CD152

Tumor nekrosis faktor (TNF) receptor-superfamilien

CD27

CD40

OX40

GITR

CD137

B7-CD28-superfamilien

CD28 er receptor for CD80 (B7.1) og CD86 (B7.2)

ICOS (Inducible T-cell costimulator) eller CD 278

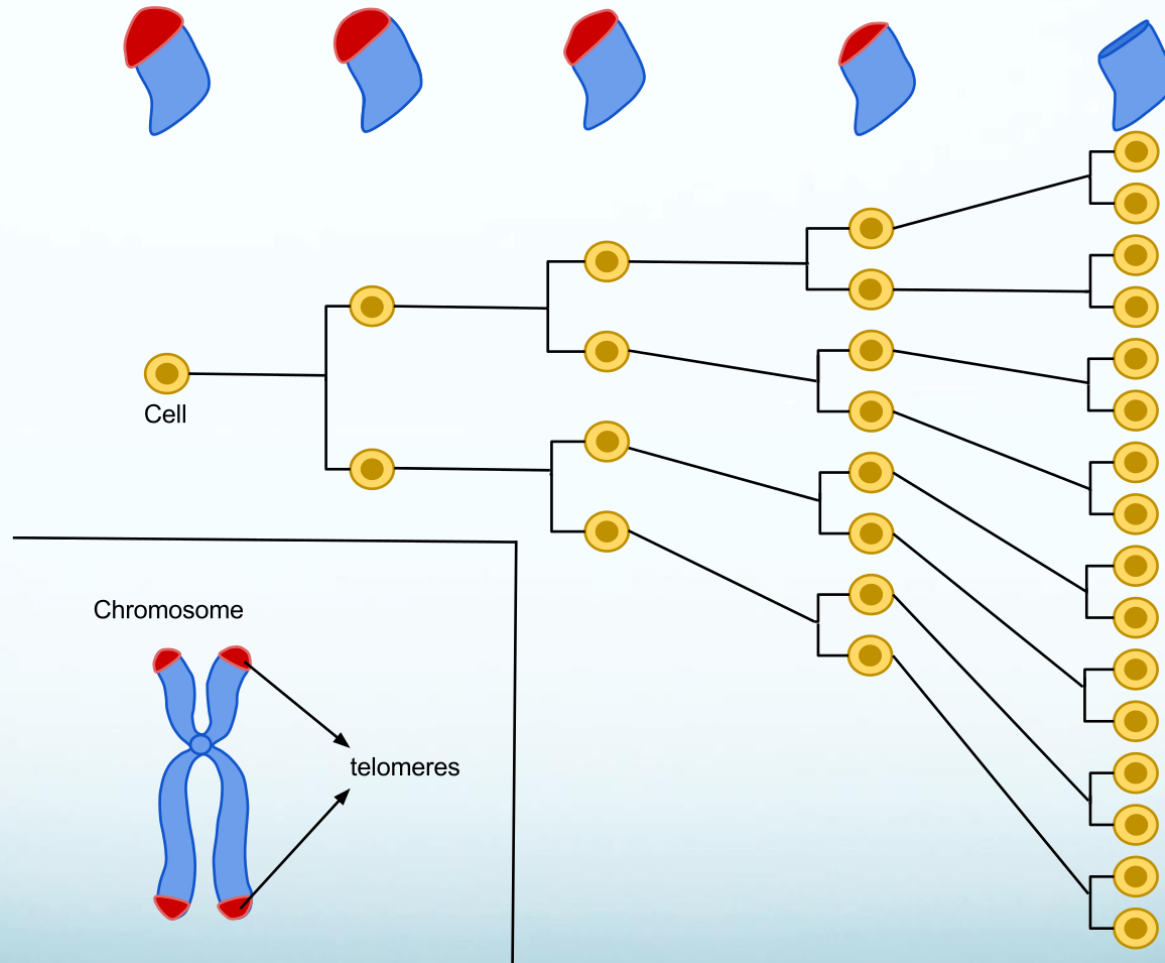
Andre

PD-1 (programmed cell death protein 1)

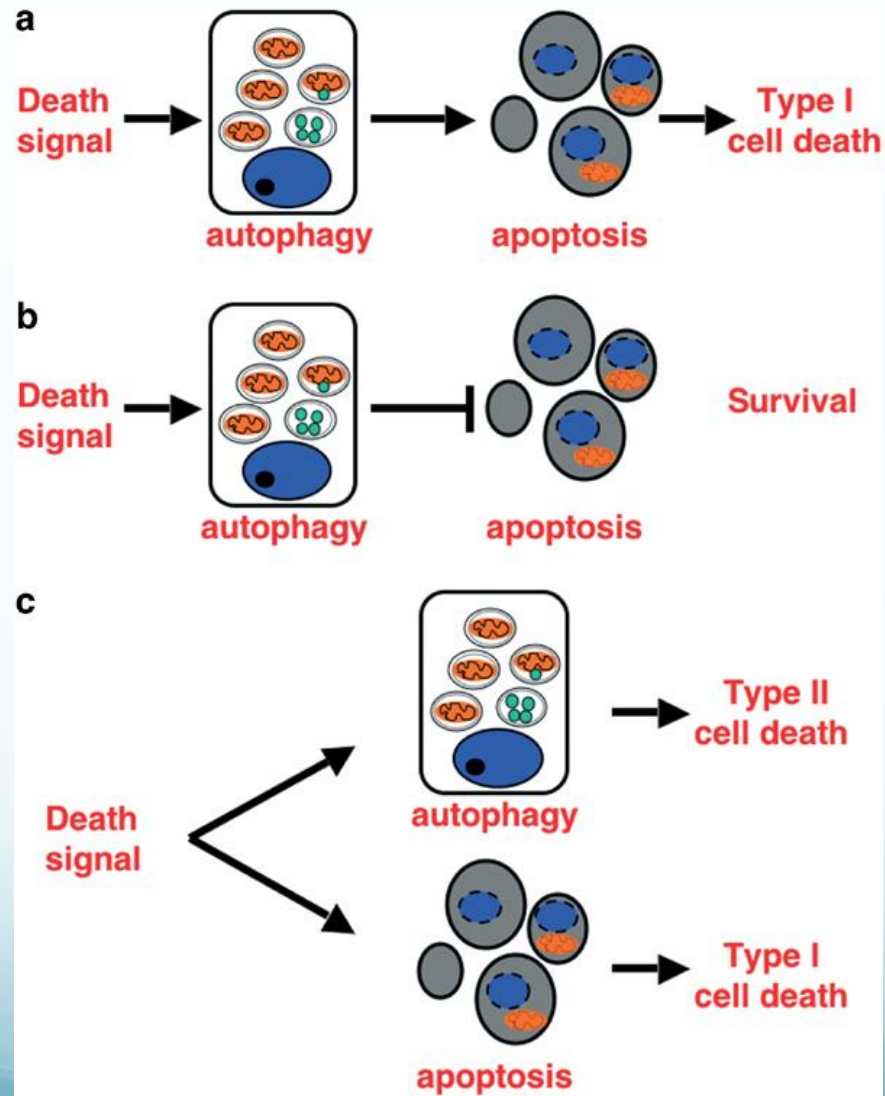
PD-L1 (programmed death ligand 1)

LAG-3 eller CD223

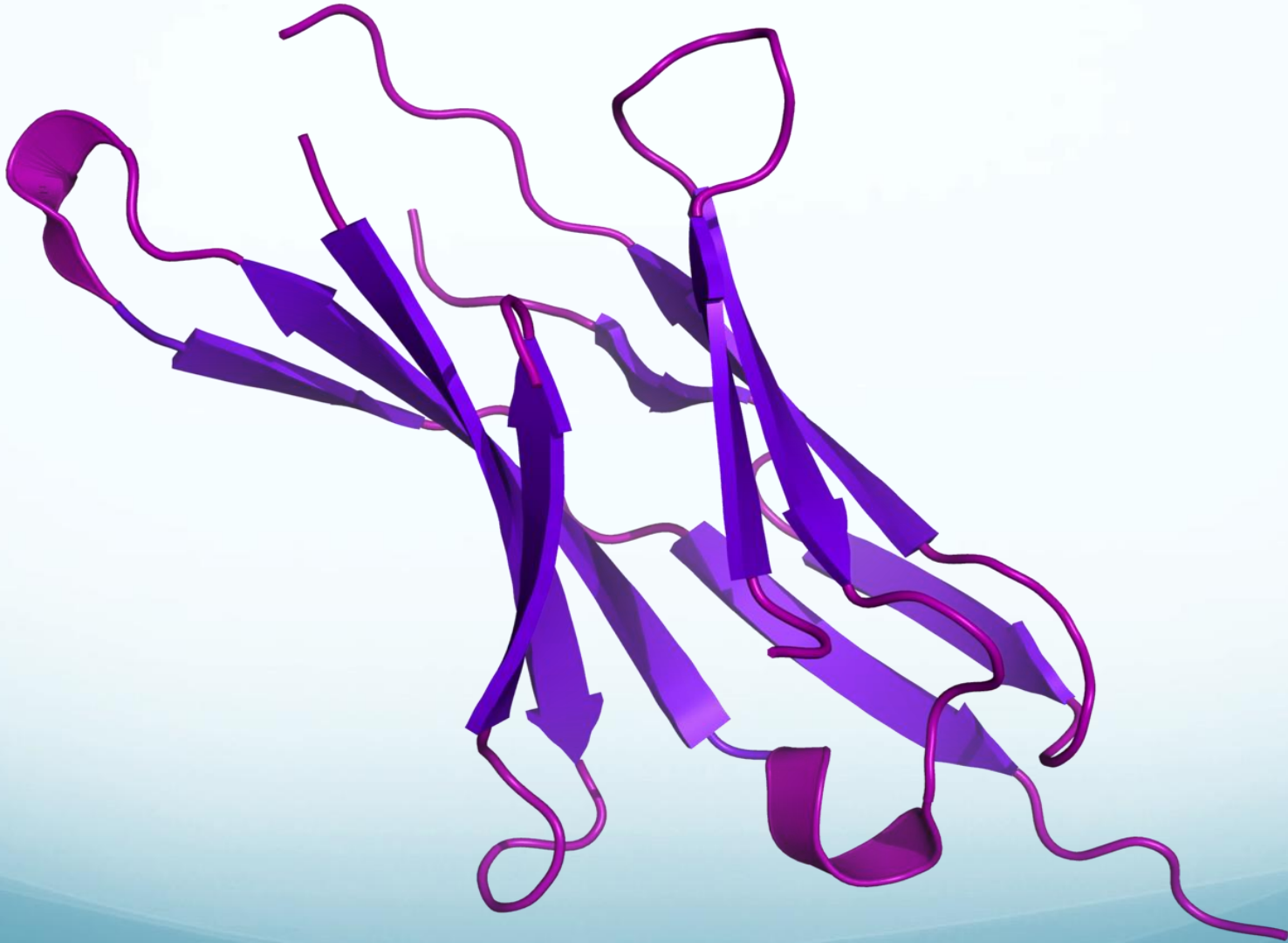
Apoptose - Programmeret celledød - telomer



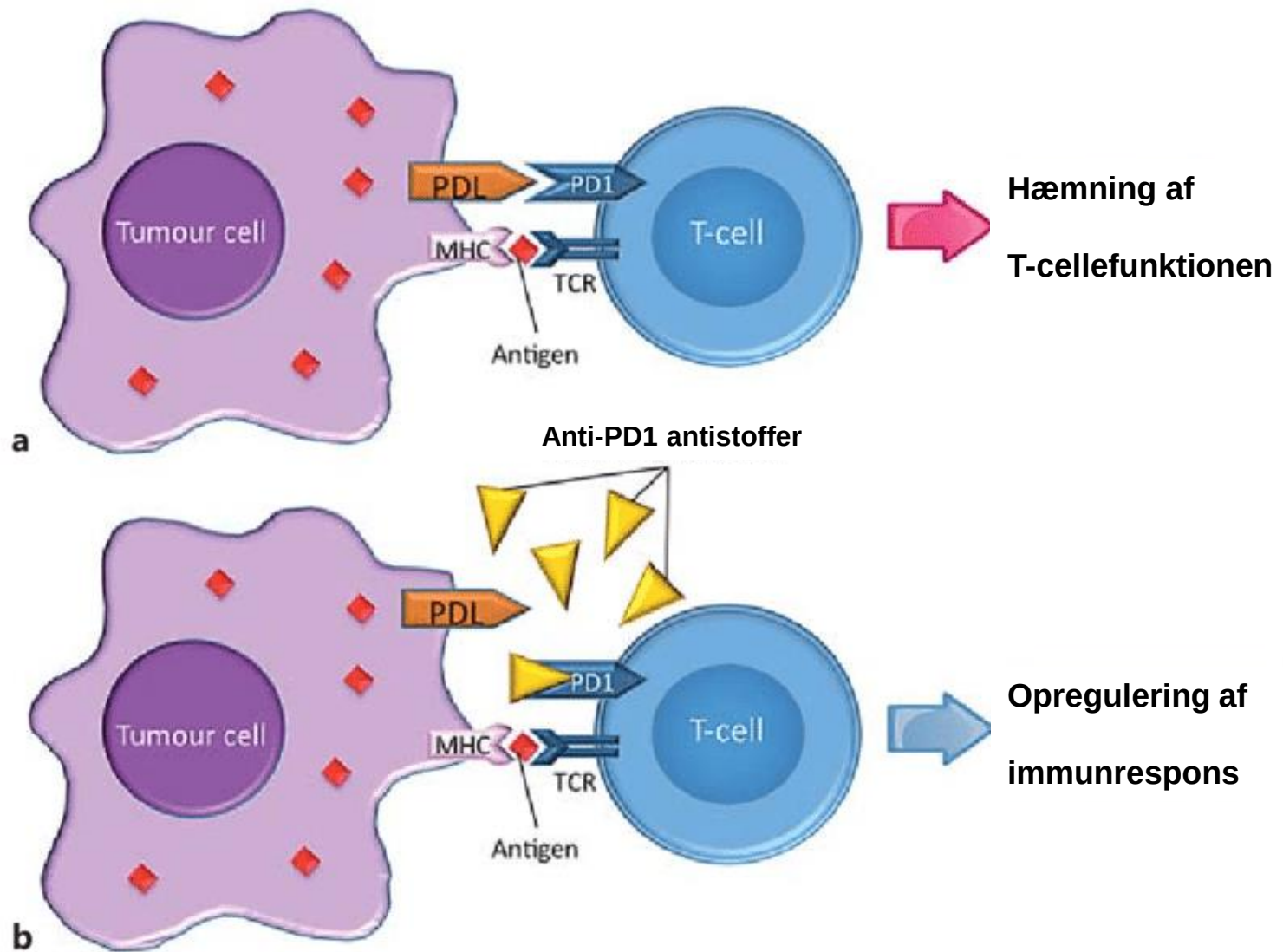
Programmeret celledød – apoptose og autophagi



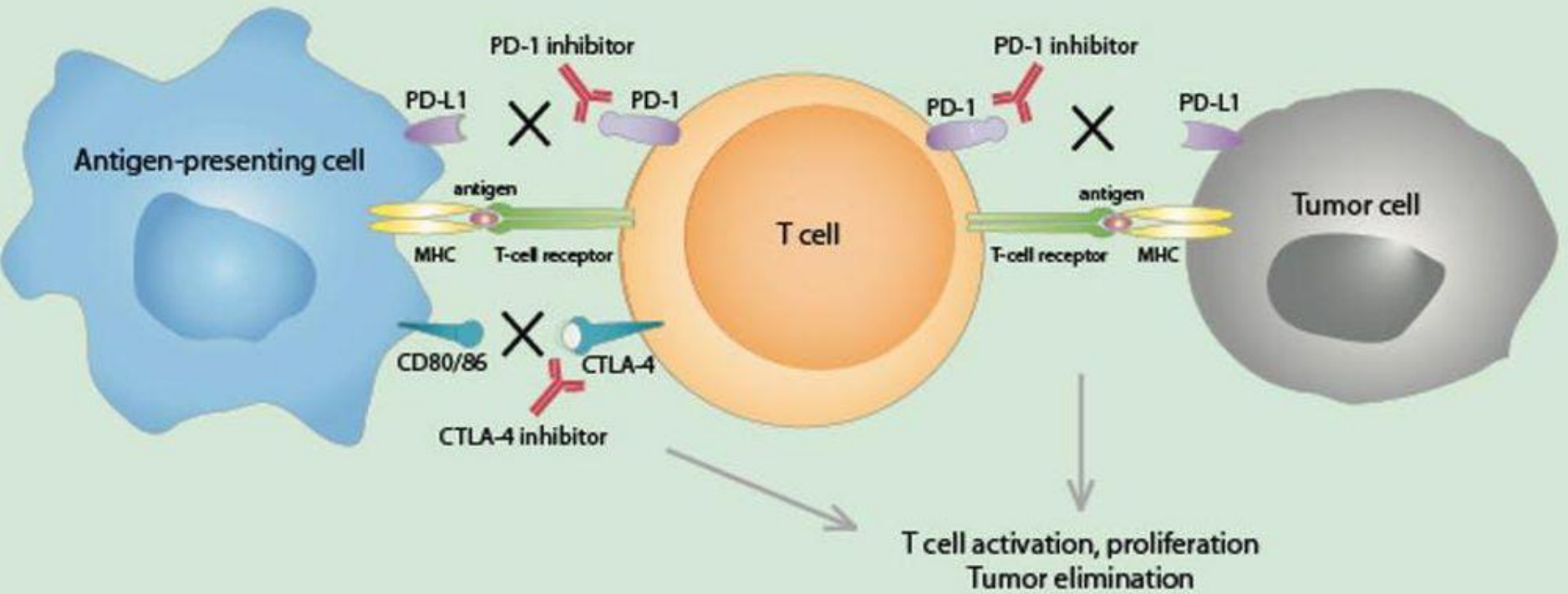
PD1 - receptoren



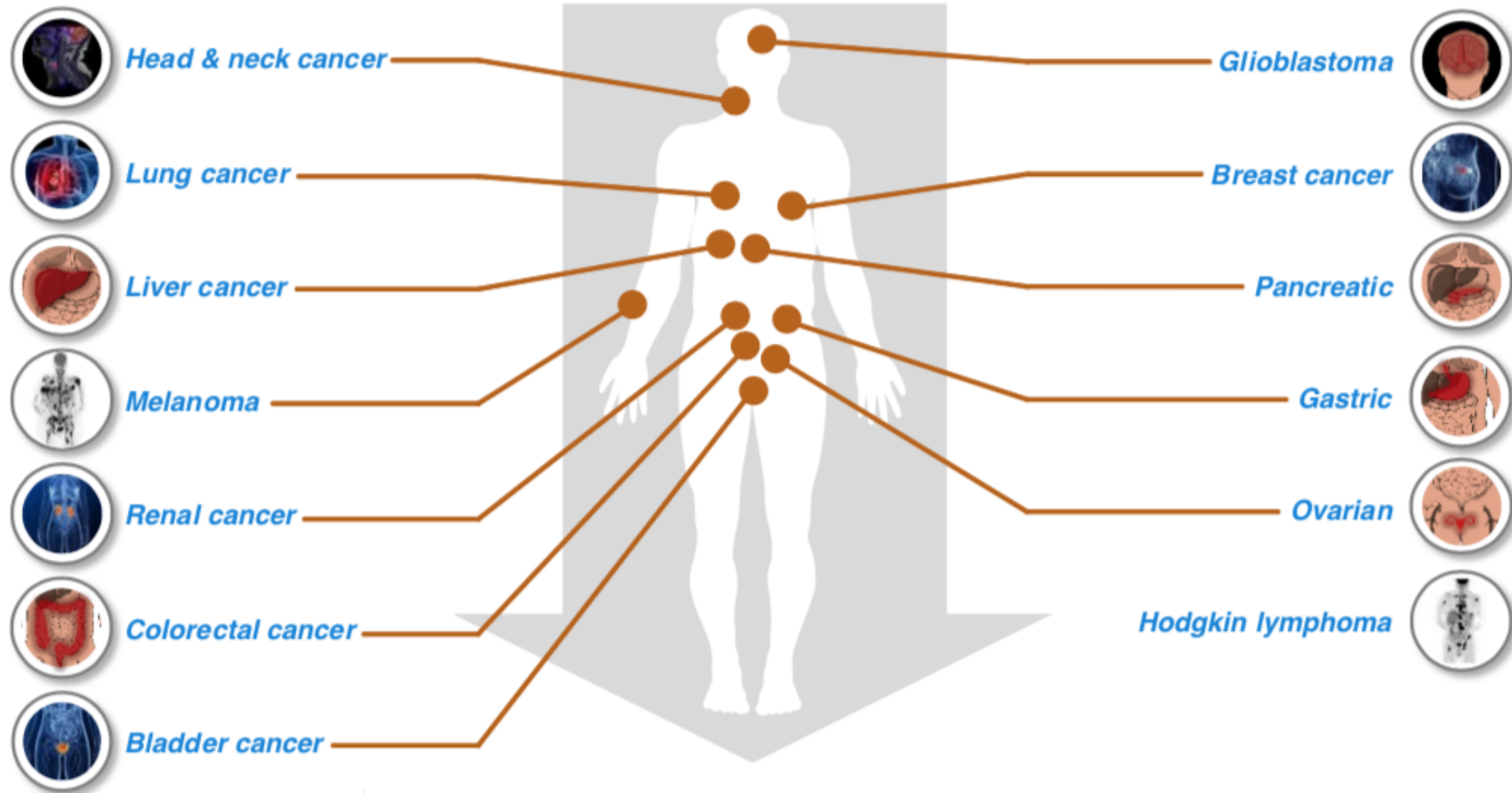
Anti-PD1 antistof - funktion



Anti-PD1 antistof og anti-CTLA-4 antistof



Hvilke cancerformer virker immunterapi på?



**Bred aktivitet, men kun 10-30%
responderer**

Immunterapi

- **Bivirkninger**
 - Bivirkningerne er i hovedsagen auto-immune bivirkninger, da de ligner autoimmune sygdomme, som skyldes et aktivt immunsystem, der reagerer mod det raske væv.
 - De fleste bivirkninger er oftest forbigående og kræver ingen behandling. Nogle bivirkninger kan vare i længere tid, og i enkelte tilfælde bliver de kroniske.

Bivirkninger til anti-PD1

Meget almindelige

Kraftesløshed, Nedsat appetit,
Temperaturstigning, Træthed.
Abdominalsmerter, Diarré, Kvalme,
Obstipation, Opkastning.
Dyspnø, Hoste, Ødemer.
Anæmi.
Hypothyroidisme.
Artralgi, Muskuloskeletale smerter.
Hovedpine.
Hudkløe, Hududslæt.

Bivirkninger til anti-PD1

Almindelige

Influenzalignende symptomer, Infusionsrelaterede reaktioner, Kuldegysninger.

Colitis, Forhøjede leverenzzymer, Forhøjet bilirubin, Mundtørhed, Smagsforstyrrelser.

Hypertension, Pneumoni, Pneumonitis.

Lymfopeni, Trombocytopeni.

Hypercalcaemi, Hypertyroidisme, Hypocalcaemi, Hypokaliæmi, Hyponatriæmi.

Arthritis, Myositis, Smerter i ekstremiteter.

Letargi, Perifer neuropati, Svimmelhed, Søvnløshed.

Acnelignende hududslæt, Alopeci, Alvorlige hudreaktioner, Eksem, Erytem, Pigmentforandringer i huden, Tør hud.

Forhøjet plasma-kreatinin.

Øjentørhed.

Bivirkninger til anti-PD1

Ikke almindelige

Hepatitis, Pancreatitis.

Pericarditis, Perikardieansamling.

Eosinofili, Leukopeni, Neutropeni.

**Binyrebarkinsufficiens, Diabetes mellitus,
Thyroideapåvirkning.**

Sarcoidose.

Epileptiske anfald, Hypofysitis.

Dermatitis, Psoriasis.

Nefritis.

Uveitis.

Bivirkninger til anti-PD1

Sjældne

Gastro-intestinal perforation.

Myocarditis.

Erythrocytaplasi,

Hæmfagocytisk lymfohistiocytose,

Hæmolytisk anæmi,

Trombocytopenisk purpura.

Aseptisk meningitis,

Encefalitis,

Guillain-Barrés syndrom,

Myasteni.

Erythema nodosum,

Stevens-Johnsons syndrom,

Toksisk epidermal nekrolyse.

RISIKO FOR AFSTØDNING AF TRANSPLANTEREDE ORGANER

Patienten skal henvende sig ved:

- Vejrtrækningsbesvær
- Diarre mere end 24 timer
- Feber ($>38,5^{\circ}$)
- Synsforstyrrelser, ondt i øjnene
- Abdominalsmerter
- Udtalt træthed
- Hovedpine > 24 timer
- Svimmelhed, besvimelsesanfald
- Brystsmerter
- Blæner, sår i huden, vabler

Behandling af bivirkninger til immunterapi

- De fleste lettere bivirkninger går over af sig selv
- Ellers symptomatisk behandling / supportive care
- Udsættelse af næste behandling
- Stoppe behandlingen ved svære bivirkninger
- **Behandling med steroid (modvirker dog behandlingen)**

Husk at bivirkninger kan opstå længe efter behandling med anti-PD1

Palliative aspekter

- Mange patienter vil i fremtiden få immunterapi lige indtil tumorprogression
- Man må forudse, at mange langsomt glider fra aktiv behandling over i det palliative felt
- Symptomerne, som skal pallieres, vil i mange tilfælde være om nu – nemlig på grund af sygdomsprogression
- Oven i dette kan der være symptomer relaterede til selve immunterapien

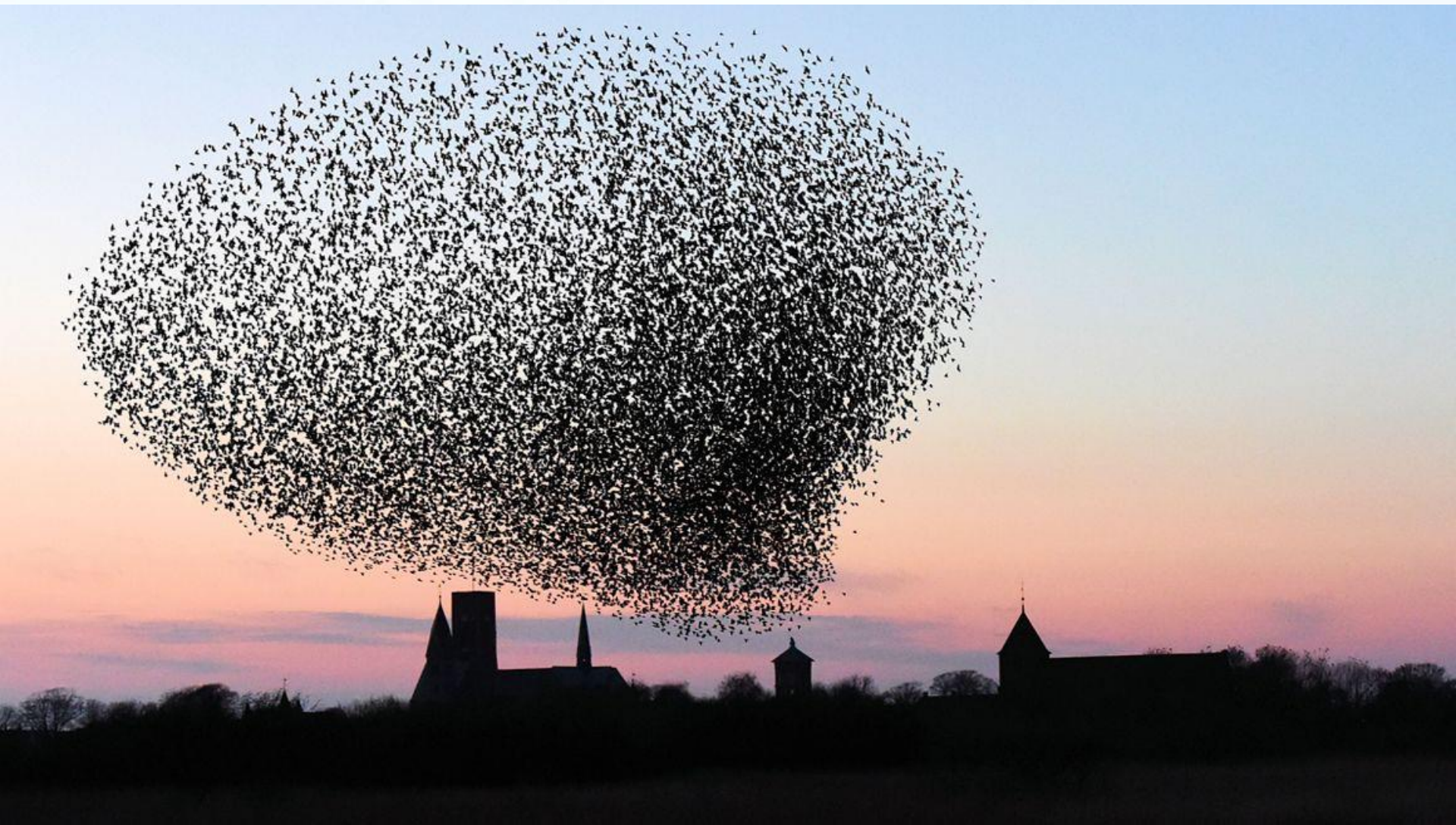
Palliative aspekter

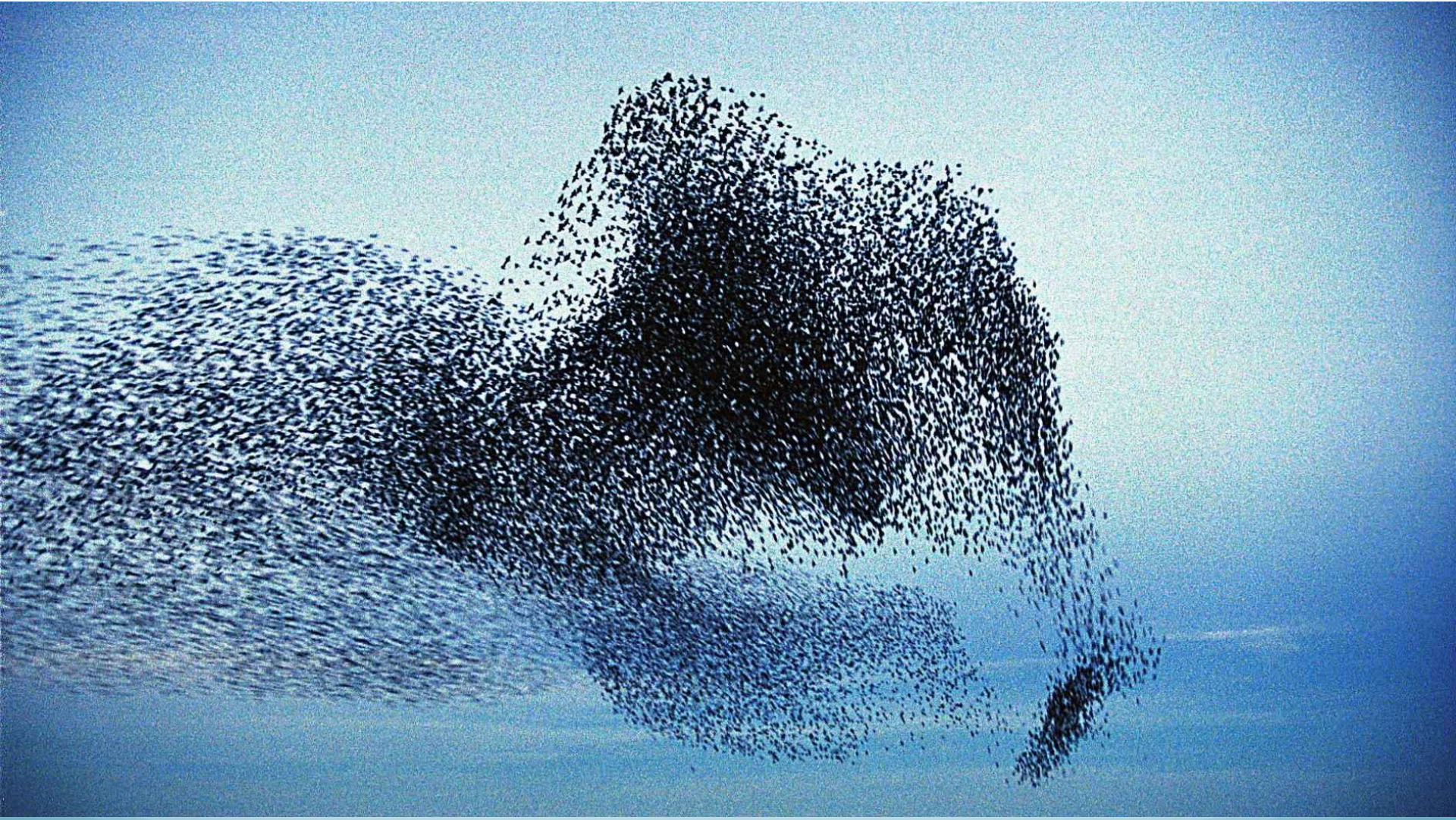
- Det, som opfattes som bivirkninger, kan i lige så høj grad være "signaler" fra virkning af behandlingen
- Det er derfor vigtigt at palliatøren samarbejder tæt med de behandlings ansvarlige
- Det gode spørgsmål er: hvornår er der tale om signaler fra virksom behandling versus hvornår er der tale om sygdomsprogression med bivirkninger fra immunterapien?
- TÆT SAMARBEJDE er kodeordet

Håndtering af symptomer

- Steroider er omdrejningspunktet.
- Afbryder øjeblikkelig den immunologiske proces og mindsker dermed hurtigt de immunologiske fænomener – om end ofte kun midlertidigt
- Herud over er håndteringen symptomatisk, og retter sig efter, hvilke organer, der er involverede

Tak for opmærksomheden





CAS

- **Complex adaptive systems**
- Er karakteriseret ved at de enkelte elementers opførsel ikke nødvendigvis forklarer systemets opførsel som en helhed
- Elementerne interagerer fysisk eller ved udveksling af information
- Interaktionerne er nonlineære: lille input kan give voldsomt output
- Systemerne arbejder langt fra ligevægt: konstant tilførsel af energi er nødvendig for at bevare helheden
- CAS har en historie og udvikler sig med baggrund i dette
- Systemet reagerer ikke nødvendigvis på samme måde ved ens påvirkninger